

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

NMDA受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

メマンチン塩酸塩製剤

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩錠 10mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「オーハラ」

MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg, 10mg, 20mg 「OHARA」

MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg, 10mg, 20mg 「OHARA」

剤形	錠：錠剤(フィルムコーティング錠)、OD錠：口腔内崩壊錠(素錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠/OD錠 5mg：1錠中メマンチン塩酸塩 5.0mg を含有する。 錠/OD錠 10mg：1錠中メマンチン塩酸塩 10.0mg を含有する。 錠/OD錠 20mg：1錠中メマンチン塩酸塩 20.0mg を含有する。
一般名	和名：メマンチン塩酸塩 [JAN] 洋名：Memantine Hydrochloride [JAN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2020年2月17日 薬価基準収載年月日：2020年6月19日 発売年月日：2020年6月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL <a href="https://www.ohara-ch.co.jp">https://www.ohara-ch.co.jp</a>

本IFは2023年10月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、  
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

## II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号…………… 4

## III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 17
11. 別途提供される資材類…………… 18
12. その他…………… 18

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 19
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 19
3. 用法及び用量…………… 19
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 19
5. 臨床成績…………… 19

## VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 24
2. 薬理作用…………… 24

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 29
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 29
4. 吸収…………… 30
5. 分布…………… 30
6. 代謝…………… 31
7. 排泄…………… 31
8. トランスポーターに関する情報…………… 31
9. 透析等による除去率…………… 31
10. 特定の背景を有する患者…………… 32
11. その他…………… 32

## VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 33
2. 禁忌内容とその理由…………… 33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 33
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 33
7. 相互作用…………… 34
8. 副作用…………… 35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 36
10. 過量投与…………… 36
11. 適用上の注意…………… 37
12. その他の注意…………… 37

## IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 38
2. 毒性試験…………… 38

## X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 39
2. 有効期間…………… 39
3. 包装状態での貯法…………… 39
4. 取扱い上の注意…………… 39
5. 患者向け資材…………… 39
6. 同一成分・同効薬…………… 39
7. 国際誕生年月日…………… 40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，  
薬価基準収載年月日，販売開始年月日…………… 40
9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の  
年月日及びその内容…………… 40
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…………… 40
11. 再審査期間…………… 40
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 40
13. 各種コード…………… 40
14. 保険給付上の注意…………… 41

## X I 文献

1. 引用文献…………… 42
2. その他の参考文献…………… 44

## X II 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 45
2. 海外における臨床支援情報…………… 45

## X III 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての  
参考情報…………… 46
2. その他の関連資料…………… 47

付表…………… 48

## 略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ADCS-ADL	Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Ccr	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CIBIC plus	Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input	全般的臨床症状評価
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FAST	Functional Assessment Staging	—
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SIB	Severe Impairment Battery	—
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	半減期
t <sub>max</sub>	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

メマンチン塩酸塩(一般名)は、NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤であり、本邦では 2011 年 1 月に上市されている。

メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)(付表参照)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2020 年 2 月に承認を取得し、2020 年 6 月に上市された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は中等度及び高度のアルツハイマー型認知症の治療薬である。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンは NMDA 受容体チャネル阻害作用により、その機能異常を抑制する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 重大な副作用として**痙攣、失神、意識消失、精神症状、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈**が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 成分名、含量、屋号が両面印字された錠剤である。
- (2) 識別性を考慮し、含量ごとに錠剤の色調を変えている。(「IV. 製剤に関する項目」参照)
- (3) 微粒子コーティングにより原薬の苦味をマスキングしている。(OD 錠のみ)
- (4) 成分名、含量、屋号、GS1 コードが表示された PTP シートである。
- (5) 個装箱には、製品名カード、剤形イメージ、GS1 コードの 3 つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩錠 10mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「オーハラ」  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「オーハラ」

#### (2) 洋名

MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg 「OHARA」  
MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 10mg 「OHARA」  
MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 20mg 「OHARA」  
MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg 「OHARA」  
MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 10mg 「OHARA」  
MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 20mg 「OHARA」

#### (3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

メマンチン塩酸塩（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

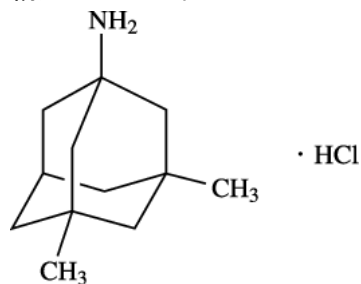
Memantine Hydrochloride（JAN）

Memantine（INN）

#### (3) ステム

-mantine：アダマンタン誘導体

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 :  $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$

(2) 分子量 : 215.76

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylamine monohydrochloride  
(IUPAC 命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK10021 (メマンチン塩酸塩錠 5mg 「オーハラ」)

OHK10022 (メマンチン塩酸塩錠 10mg 「オーハラ」)

OHK10023 (メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」)

OHK10024 (メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「オーハラ」)

OHK10025 (メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「オーハラ」)

OHK10026 (メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「オーハラ」)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
エタノール(99.5)	溶けやすい
水	やや溶けやすい
ヘキサン	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 塩化物の定性反応(2)

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)

定量法

ガスクロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠(フィルムコーティング錠)

口腔内崩壊錠(素錠)

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	性状	外形・サイズ		
			表面	裏面	側面
メマンチン塩酸塩錠 5mg 「オーハラ」	フィルムコーティング錠	淡赤色			
			直径：7.1mm 厚さ：3.9mm 質量：147 mg		
メマンチン塩酸塩錠 10mg 「オーハラ」	フィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径：7.1mm 厚さ：3.9mm 質量：147 mg		
メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」	割線入りのフィルムコーティング錠	白色			
			直径：7.1mm 厚さ：3.9mm 質量：147 mg		
メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「オーハラ」	素錠(口腔内崩壊錠)	淡赤白色			
			直径：8.1mm 厚さ：3.9mm 質量：170 mg		
メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg 「オーハラ」	素錠(口腔内崩壊錠)	淡黄白色			
			直径：8.1mm 厚さ：3.9mm 質量：170 mg		
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「オーハラ」	割線入りの素錠(口腔内崩壊錠)	白色			
			直径：8.1mm 厚さ：3.9mm 質量：170 mg		

### (3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」：メマンチン 5 オーハラ

メマンチン塩酸塩錠 10mg「オーハラ」：メマンチン 10 オーハラ

メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」：メマンチン 20 オーハラ

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」：メマンチン OD5 オーハラ

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」：メマンチン OD10 オーハラ

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「オーハラ」：メマンチン OD20 オーハラ

### (4) 製剤の物性<sup>1~9)</sup>

販売名	硬度(N, n=5)
メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	78[74~82] <sup>1)</sup>
メマンチン塩酸塩錠 10mg「オーハラ」	85[74~92] <sup>2)</sup>
メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」	76[72~83] <sup>3)</sup>

平均値[最小値~最大値]

販売名	硬度 <sup>※1</sup> (N, n=5)	崩壊性 <sup>※2</sup> (sec, n=3)
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」	63[60~66] <sup>4)</sup>	16.4[15.6~17.2] <sup>7)</sup>
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」	51[50~54] <sup>5)</sup>	16.6[15.3~19.0] <sup>8)</sup>
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「オーハラ」	49[47~51] <sup>6)</sup>	17.0[15.7~20.5] <sup>9)</sup>

※1:平均値[最小値~最大値]※2:3Lot 平均値[最小値~最大値]

### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	メマンチン塩酸塩錠 10mg「オーハラ」	メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」
有効成分	1錠中メマンチン塩酸塩 5.0mg 含有	1錠中メマンチン塩酸塩 10.0mg 含有	1錠中メマンチン塩酸塩 20.0mg 含有
添加剤	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ

販売名	メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「オーハラ」	メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg 「オーハラ」	メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「オーハラ」
有効成分	1錠中メマンチン塩酸塩 5.0mg 含有	1錠中メマンチン塩酸塩 10.0mg 含有	1錠中メマンチン塩酸塩 20.0mg 含有
添加剤	D-マンニトール、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、タルク、クエン酸トリエチル、スクラロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄	D-マンニトール、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、タルク、クエン酸トリエチル、スクラロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、タルク、クエン酸トリエチル、スクラロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

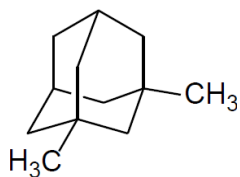
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

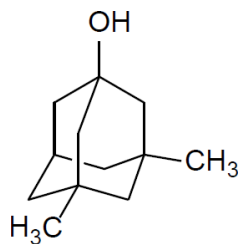
4. 力価

該当しない

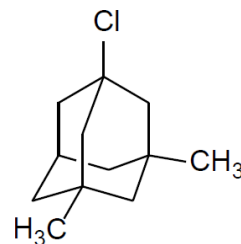
## 5. 混入する可能性のある夾雑物



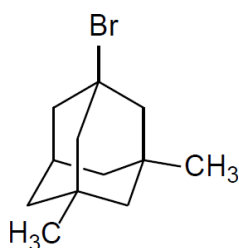
類縁物質 A  
(原薬製造工程由来)



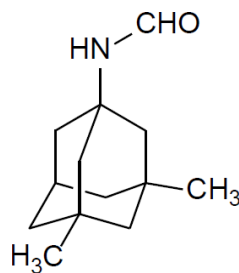
類縁物質 B  
(原薬製造工程由来)



類縁物質 C  
(原薬製造工程由来)



類縁物質 D  
(原薬製造工程由来)



類縁物質 E  
(分解生成物)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存条件下での安定性試験<sup>10~15)</sup>

#### ・ 保存形態：

<メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg 「オーハラ」 >

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル、アルミ箔)包装したものを紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン容器に入れ、ポリエチレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。

<メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg、20mg 「オーハラ」 >

PTP 包装：PTP(ポリプロピレン、アルミ箔)包装したものを乾燥剤(塩化カルシウム)と共にアルミ多層フィルム袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封を施し、紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン容器に入れ、乾燥剤(シリカゲル)付きのポリエチレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。

- ・ 保存条件：25℃(±1℃)、60%RH(±5%RH)
- ・ 保存期間：36 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、崩壊試験(OD 錠のみ)、溶出試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±1℃)、 60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。
		バラ包装	全て変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験 <sup>7~9, 16~18)</sup>

・ 保存形態：

＜メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」＞

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル、アルミ箔)包装したものを紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン容器に入れ、ポリエチレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。

＜メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」＞

PTP 包装：PTP(ポリプロピレン、アルミ箔)包装したものを乾燥剤(塩化カルシウム)と共にアルミ多層フィルム袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封を施し、紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン容器に入れ、乾燥剤(シリカゲル)付きのポリエチレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。

・ 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)

・ 保存期間：6 ヶ月

・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、崩壊試験(OD 錠のみ)、溶出試験、定量

・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。
		バラ包装	全て変化なし。

(3) 無包装状態での安定性試験 <sup>1~6)</sup>

無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験(類縁物質)、崩壊試験(OD 錠のみ)、溶出試験、定量、硬度)を行った。

1) メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg、20mg「オーハラ」 <sup>1~3, 5, 6)</sup>

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	全て変化なし。
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 120 万 lx・hr(25℃、60%RH)(開放)	全て変化なし。



2) メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「オーハラ」<sup>4)</sup>

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月 (遮光・気密容器)	全て変化なし。
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月 (遮光・開放)	硬度低下 (規格内) <sup>*</sup> 。その他は変化なし。
光	総照射量 120 万 lx・hr (25℃、60%RH) (開放)	全て変化なし。

※3 ヶ月の時点では「変化なし」に該当したが、1 ヶ月時点の硬度において規格内の変化が認められた。

(4) 分割後の安定性試験<sup>19, 20)</sup>

分割錠について、各種条件下で保存し、安定性試験 (性状、純度試験 (類縁物質)、溶出試験、定量) を行った。

メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「オーハラ」

試験条件	結果
25℃、60%RH、3 ヶ月 (遮光・開放)	全て変化なし。
総照射量 120 万 lx・hr (25℃、60%RH) (開放)	全て変化なし。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(1) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験<sup>21~24)</sup>

「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37℃±0.5℃

試験結果：メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg 「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD錠 5mg、10mg 「オーハラ」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「オーハラ」を標準剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

1) メマンチン塩酸塩錠 5mg 「オーハラ」<sup>2)</sup>

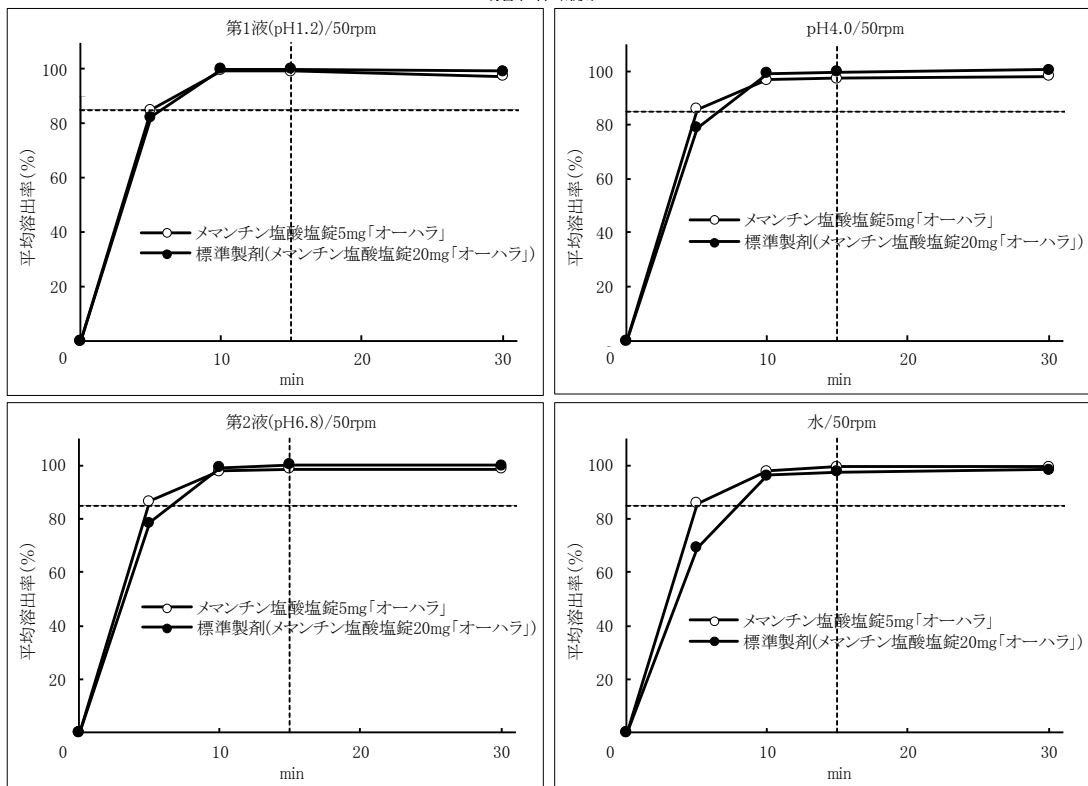
①平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定時点(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤			
50rpm	pH1.2	15	99.4	100.1	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	97.4	99.6	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	98.7	100.2	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	水	15	99.3	97.5	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等

標準製剤：メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」 LotNo. MTNFT2003 (n=12)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液  
水=日本薬局方精製水

②個々の溶出率での判定

試験条件	判定時点(分)	メマンチン塩酸塩錠 5mg 「オーハラ」 の溶出率(%)			同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体(n=12)の溶出条件)	判定	
		最小値	最大値	平均値			
50rpm	pH1.2	15	97.9	102.5	99.4	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	同等
	pH4.0	15	95.8	99.0	97.4		同等
	pH6.8	15	96.4	100.9	98.7		同等
	水	15	97.6	101.0	99.3		同等

2) メマンチン塩酸塩錠 10mg 「オーハラ」<sup>22)</sup>

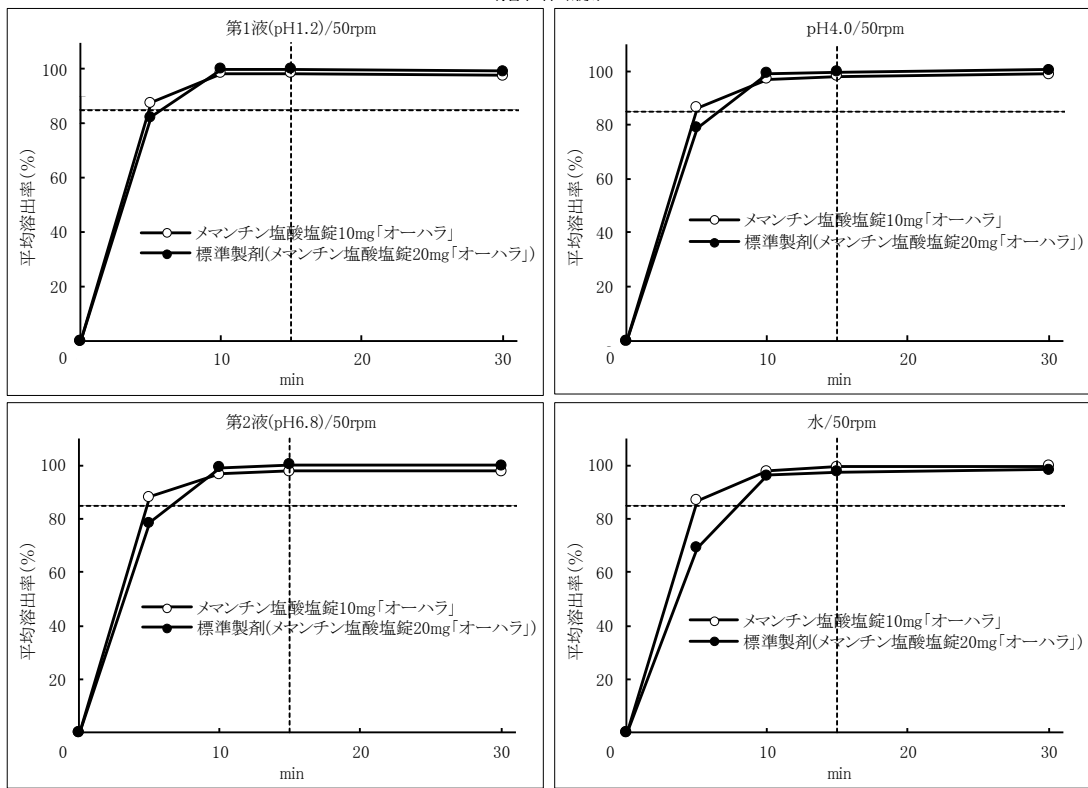
①平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定時点(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤			
50rpm	pH1.2	15	98.6	100.1	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	98.2	99.6	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	97.8	100.2	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	水	15	99.5	97.5	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等

標準製剤：メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」 LotNo. MTNFT2003 (n=12)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液  
水=日本薬局方精製水

②個々の溶出率での判定

試験条件	判定時点(分)	メマンチン塩酸塩錠 10mg 「オーハラ」の溶出率(%)			同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体(n=12)の溶出条件)	判定	
		最小値	最大値	平均値			
50rpm	pH1.2	15	97.1	101.0	98.6	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	同等
	pH4.0	15	94.8	99.8	98.2		同等
	pH6.8	15	95.5	100.0	97.8		同等
	水	15	97.6	101.1	99.5		同等

3) メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「オーハラ」<sup>23)</sup>

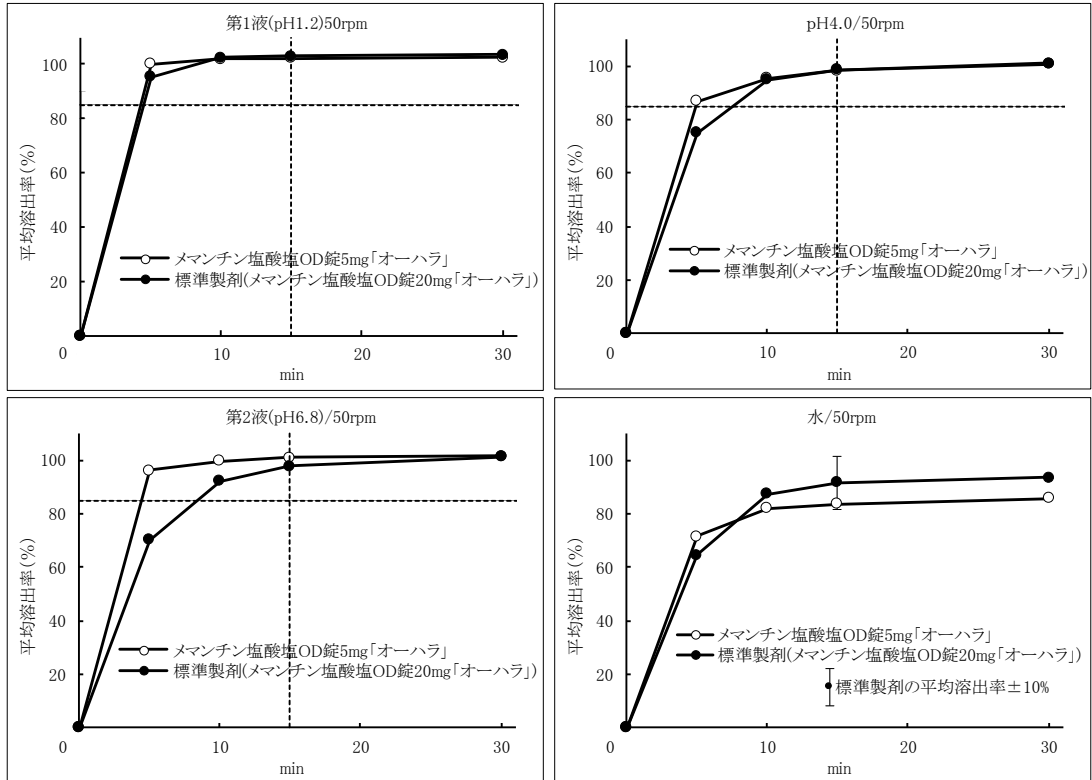
①平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定時点(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤			
50rpm	pH1.2	15	102.2	103.0	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	98.3	98.7	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	101.0	97.7	試験製剤が15分間に平均85%以上溶出	同等
	水	15	83.7	91.5	試験製剤の15分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	同等

標準製剤：メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「オーハラ」 LotNo. MTNOD2003 (n=12)

(溶出曲線)



試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH4.0=薄めたMcIlvaineの緩衝液  
水=日本薬局方精製水

②個々の溶出率での判定

試験条件	判定時点(分)	メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「オーハラ」の溶出率(%)			同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体(n=12)の溶出条件)	判定	
		最小値	最大値	平均値			
50rpm	pH1.2	15	100.8	104.8	102.2	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	同等
	pH4.0	15	94.9	100.5	98.3		同等
	pH6.8	15	98.3	104.7	101.0		同等
	水	15	81.8	85.6	83.7		同等

4) メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「オーハラ」<sup>24)</sup>

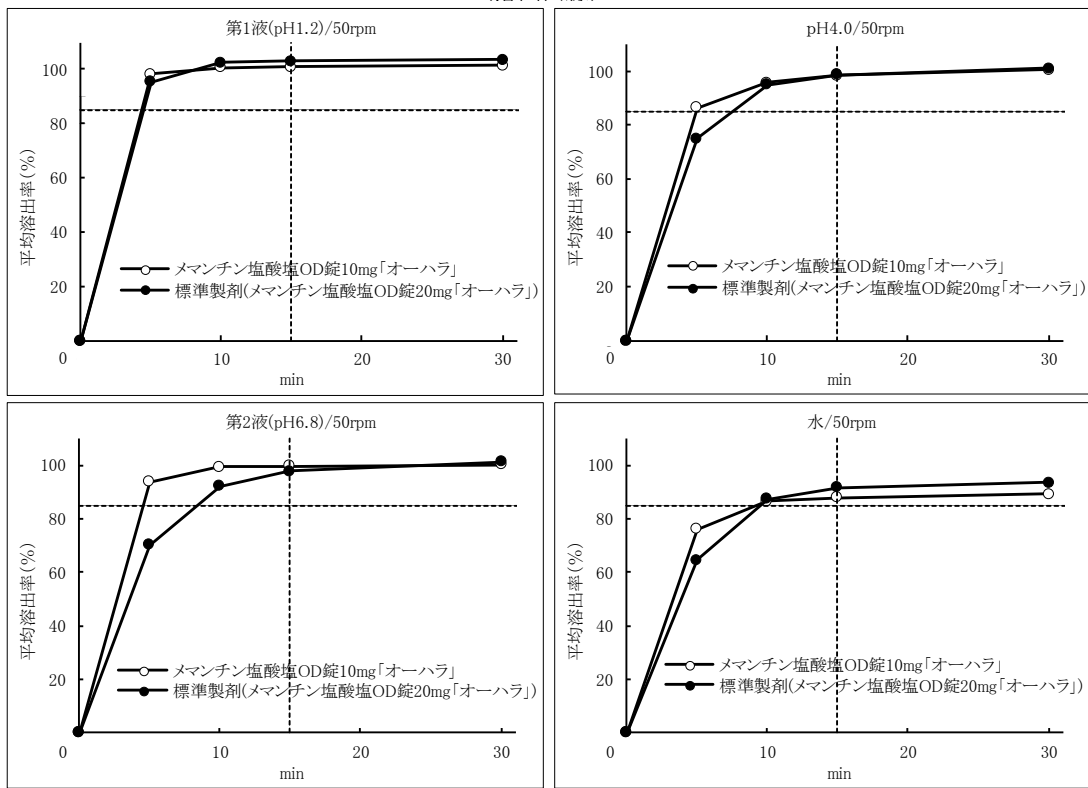
①平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性

試験条件		判定 時点 (分)	平均溶出率 (%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
50rpm	pH1.2	15	101.0	103.0	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	98.3	98.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	99.6	97.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	水	15	87.8	91.5	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等

標準製剤：メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「オーハラ」 LotNo. MTNOD2003 (n=12)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液  
水=日本薬局方精製水

②個々の溶出率での判定

試験条件		判定 時点 (分)	メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg 「オーハラ」の溶出率 (%)			同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体(n=12) の溶出条件)	判定
			最小値	最大値	平均値		
50rpm	pH1.2	15	99.5	102.9	101.0	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	同等
	pH4.0	15	96.7	99.7	98.3		同等
	pH6.8	15	97.4	101.8	99.6		同等
	水	15	85.7	90.5	87.8		同等

(2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験<sup>25)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりメマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤(メマリー錠 20mg 及びメマリーOD 錠 20mg)と類似していると判定された。

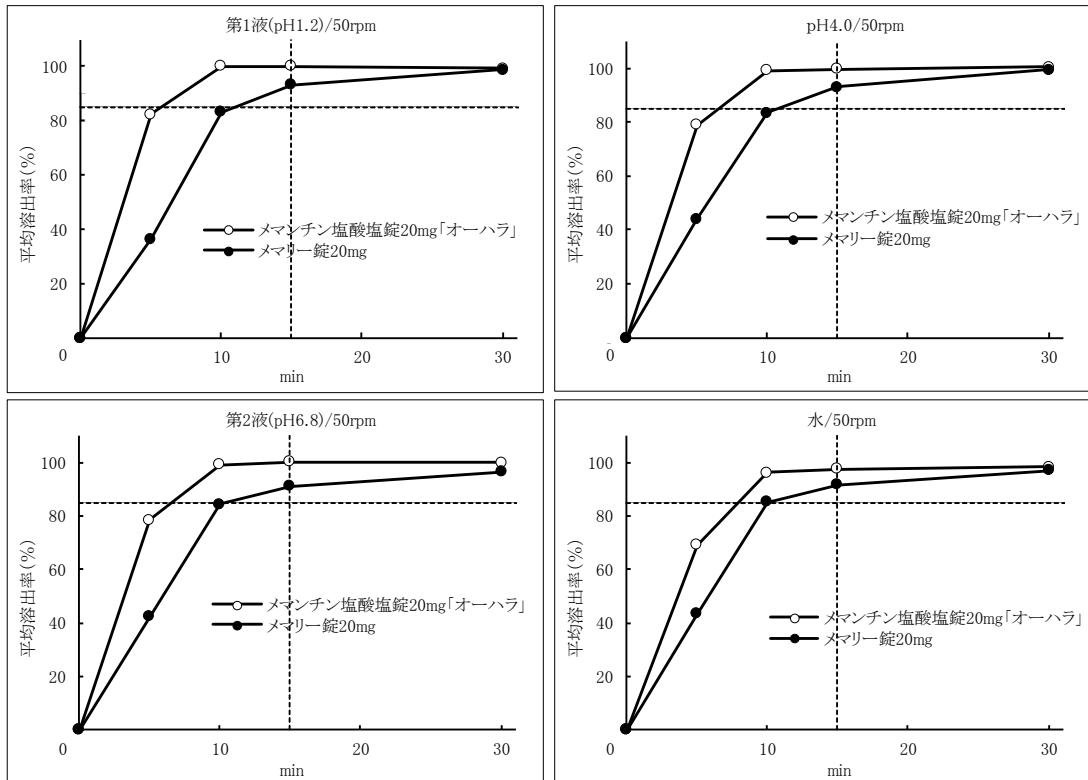
1) メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」

表 溶出挙動における類似性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定	
		試験製剤	メマリー錠 20mg			
50rpm	pH1.2	15	100.1	93.3	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH4.0	15	99.6	93.0	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH6.8	15	100.2	91.1	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	水	15	97.5	91.6	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

(n=12)

(溶出曲線)



試験液：pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液  
水=日本薬局方精製水

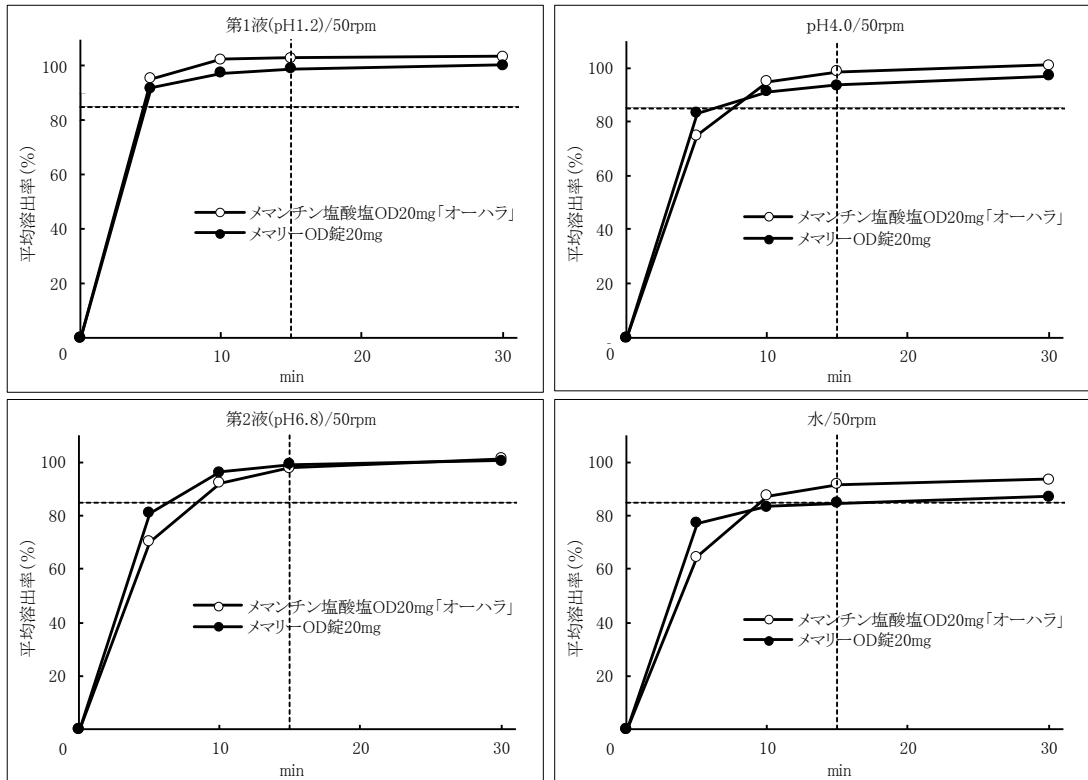
2) メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「オーハラ」

表 溶出挙動における類似性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定	
		試験製剤	メモリーOD 錠 20mg			
50rpm	pH1.2	15	103.0	99.0	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH4.0	15	98.7	93.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH6.8	15	97.7	99.2	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	水	15	91.5	84.6	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

(n=12)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH4.0=薄めたMcIlvaineの緩衝液  
水=日本薬局方精製水

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

(2) 包装

- メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」：(PTP) 14錠(14錠×1)  
56錠(14錠×4)  
(バラ) 100錠
- メマンチン塩酸塩錠 10mg「オーハラ」：(PTP) 14錠(14錠×1)  
56錠(14錠×4)  
(バラ) 100錠
- メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」：(PTP) 56錠(14錠×4)  
(バラ) 100錠
- メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「オーハラ」：(PTP) 14錠(14錠×1×1袋)  
56錠(14錠×4×1袋)  
(バラ) 100錠
- メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「オーハラ」：(PTP) 14錠(14錠×1×1袋)  
56錠(14錠×4×1袋)  
(バラ) 100錠
- メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「オーハラ」：(PTP) 56錠(14錠×4×1袋)  
(バラ) 100錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<メマンチン塩酸塩錠>

PTP包装

PTP:ポリ塩化ビニル、アルミ箔

バラ包装

ボトル:ポリエチレン、キャップ:ポリエチレン

<メマンチン塩酸塩 OD錠>

PTP包装

PTP:ポリプロピレン、アルミ箔

アルミ多層フィルム袋:ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

バラ包装

ボトル:ポリエチレン、キャップ:ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 5.2 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 5.3 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- 5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはメマンチン塩酸塩として1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日1回5mgからの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。
- 7.2 高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス値：30mL/min未満)のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mgとすること。[9.2.1、16.6.1参照]
- 7.3 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 国内第Ⅱ相試験

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSE スコア：5 点以上 14 点以下、FAST ステージ:6a 以上 7a 以下)315 例を対象にメマンチン塩酸塩 10mg (5mg/日)を 1 週間投与後、10mg/日を 23 週間投与：計 24 週間投与)又は 20mg (5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与)、もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較(用量設定)試験を実施した。

認知機能を評価する SIB-J において、主たる解析では投与 24 週後評価のスコア変化量で用量反応性が認められ、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の間に有意差が認められた(解析対象：260 例、 $p=0.0029$ 、Wilcoxon 検定)。日常生活動作を評価する ADCS ADL-J においては、主たる解析では投与 24 週後評価のスコア変化量で用量反応性は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の間に有意差は認められなかった(解析対象:260 例、 $p=0.8975$ 、Wilcoxon 検定)。

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩 10mg/日群で 29.9%(32/107 例)、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で 31.0%(31/100 例)であり、主な副作用は、メマンチン塩酸塩 10mg/日群で体重減少 3.7%(4/107 例)、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で便秘、歩行異常、浮動性めまい、幻覚各 3.0%(3/100 例)であった<sup>26, 27)</sup>。

###### ② 国内第Ⅲ相試験

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSE スコア：5 点以上 14 点以下、FAST ステージ:6a 以上 7a 以下)432 例を対象にメマンチン塩酸塩 20mg (5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与)もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価する SIB-J のスコア変化量を表に示す。SIB-J において、主たる解析である投与 24 週後評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群のスコア変化量の差は 4.53 点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象：368 例、 $p=0.0001$ 、Wilcoxon 検定)。最終評価時点においても両群間に有意差が認められた(解析対象：424 例、 $p<0.0001$ 、Wilcoxon 検定)。

また、SIB-J のスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩 20mg/日群は 24 週間にわたってプラセボ群を上回った。

投与 24 週後の SIB-J のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注1)</sup>	変化量の差 <sup>注2)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	193	-0.65±9.74	4.53
プラセボ群	175	-5.18±11.66	—

注1) [24 週後の値]-[0 週の値] (平均値±S. D.)

注2) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 0 週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値]

全般的臨床症状を評価する Modified CIBIC plus-J の投与 24 週後評価の平均値を表に示す。メマンチン塩酸塩 20mg/日群はプラセボ群を上回ったが、両群間の差は 0.11 であり、有意差は認められなかった(解析対象:367 例、p=0.3189、Mantel 検定)。

また、最終評価においても有意差は認められなかった(解析対象:425 例、p=0.1083、Mantel 検定)。

投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J

投与群	n	24 週後(平均値±S. D.)	変化値の差 <sup>注3)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	190	4.47±1.07	-0.11
プラセボ群	177	4.58±1.01	—

注3) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 24 週後の平均値]-[プラセボ群の 24 週後の平均値]

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 28.5%(63/221 例)であり、主な副作用は、便秘 3.2%(7/221 例)、血圧上昇 2.3%(5/221 例)、高血圧 1.8%(4/221 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アルツハイマー型認知症各 1.4%(3/221 例)であった<sup>28,29)</sup>。

③ 海外第Ⅲ相試験

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を 6 ヶ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSE スコア:5 点以上 14 点以下)403 例を対象にメマンチン塩酸塩 20mg(5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与:計 24 週間投与)もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価する SIB の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 3.4 点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象 394 例、p<0.001、2 元配置共分散分析)。

最終評価時点の SIB のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注4)</sup>	変化量の差 <sup>注5)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	0.9±0.67	3.4
プラセボ群	196	-2.5±0.69	—

注4) [最終評価時点の値]-[0 週の値] (最小二乗平均値±S. E.)

注5) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値]-[プラセボ群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値]

全般的臨床症状を評価する CIBIC-plus の最終評価時点の平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 0.25 であり、両群間に有意差が認められた(解析対象 394 例、 $p=0.03$ 、Cochran-Mantel Haenszel 検定)。

最終評価時点の CIBIC-plus

投与群	n	最終評価時点 (平均値±S. E.)	平均値の差 <sup>注6)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	4.41±0.074	-0.25
プラセボ群	196	4.66±0.075	—

注6) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の最終評価時点の平均値]-[プラセボ群の最終評価時点の平均値]

日常生活動作を評価する ADCS-ADL<sub>19</sub> の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 1.4 点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象 395 例、 $p=0.03$ 、2 元配置共分散分析)。

最終評価時点の ADCS-ADL<sub>19</sub> のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注7)</sup>	変化量の差 <sup>注8)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	-2.0±0.50	1.4
プラセボ群	197	-3.4±0.51	—

注7) [最終評価時点の値]-[0 週の値] (最小二乗平均値±S. E.)

注8) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値]-[プラセボ群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値]

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 33.7%(68/202 例)であり、主な副作用は、浮動性めまい 5.9%(12/202 例)、頭痛 4.5%(9/202 例)、激越、錯乱各 4.0%(8/202 例)、転倒、下痢、傾眠、尿失禁各 2.5%(5/202 例)、疲労、無力症、嘔吐各 2.0%(4/202 例)、末梢性浮腫、高血圧、歩行異常、体重増加、不眠症、貧血各 1.5%(3/202 例)であった<sup>30,31)</sup>。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

国内第IV相試験

ドネペジル塩酸塩を服用中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア:1点以上14点以下)546例を対象にメマンチン塩酸塩20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を21週間投与:計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

認知機能を評価するSIB-Jのスコア変化量の結果を表に示す。SIB-Jにおいて、主たる解析である最終評価時点のメマンチン塩酸塩20mg/日併用群のスコア変化量はプラセボ併用群を上回ったが、両群間に有意差は認められなかった(解析対象:527例、 $p=0.2437$ 、0週時のSIB-Jスコア及びドネペジル塩酸塩の1日量を共変量とした共分散分析)<sup>32,33</sup>。

最終評価時点のSIB-Jのスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 <sup>注9)</sup>	変化量の差 <sup>注10)</sup>
		最小二乗平均値 [95%信頼区間]	最小二乗平均値 [95%信頼区間]
メマンチン塩酸塩20mg/日 併用群	261	-1.34 [-2.33, -0.35]	0.81 [-0.56, 2.19]
プラセボ併用群	266	-2.15 [-3.13, -1.18]	—

注9) [最終評価時点の値]-[0週の値]

注10) [メマンチン塩酸塩20mg/日併用群の0週からの変化量の最小二乗平均値]-[プラセボ併用群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

※その他の解析として行ったWilcoxon順位和検定においても、両群間に有意差は認められなかった( $p=0.0563$ )。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンは NMDA 受容体チャネル阻害作用により、その機能異常を抑制する<sup>34)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) NMDA 受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

- ① ラット大脳皮質神経細胞膜画分の NMDA 受容体チャネルに対して、選択的で低親和性の結合を示した<sup>35)</sup> (*in vitro*)。
- ② ラット初代培養海馬神経細胞において、NMDA 受容体チャネルの活性化によって生じる電流に対して膜電位依存性の阻害作用を示し、その作用の発現及び消失は速やかであった<sup>36)</sup> (*in vitro*)。
- ③ ラット海馬スライスのシナプス伝達の長期増強(記憶・学習の基本モデル)の形成に対して濃度依存的な抑制作用を示すが、NMDA 受容体チャネル阻害作用の IC<sub>50</sub> 値付近ではほとんど影響しなかった<sup>37)</sup> (*in vitro*)。

##### 2) 学習障害抑制作用

- ① ラット海馬へのアミロイド  $\beta_{1-40}$  及びイボテン酸(NMDA 受容体作動薬)の注入により惹起された神経細胞傷害及び空間認知機能障害を抑制した。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった<sup>38)</sup>。
- ② ラット腹腔内への NMDA の投与により惹起された、神経細胞傷害に基づかない受動的回避学習障害を抑制した<sup>39)</sup>。
- ③ 正常ラットに高用量(腹腔内 10mg/kg)を投与した場合、受動的回避学習を障害したとの報告がある<sup>40)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

##### ① メマンチン塩酸塩錠

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩5、10及び20mgを空腹時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度( $C_{max}$ )と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。消失半減期( $t_{1/2}$ )は55.3～71.3時間であり、投与量による変化はみられなかった<sup>41)</sup>。

メマンチン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5mg	6	6.86±0.66	5.3±2.1	489.4±51.0	55.3±6.4
10mg	6	12.18±1.68	5.3±1.6	1,091.7±172.7	63.1±11.8
20mg	6	28.98±3.65	6.0±3.8	2,497.6±482.8	71.3±12.6

(平均値±S. D.)

##### ② メマンチン塩酸塩OD錠

健康成人男性にメマンチン塩酸塩OD錠20mg(水なしで服用又は水で服用)又はメマンチン塩酸塩錠20mg(水で服用)をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与したとき、いずれの場合も両製剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であった。メマンチン塩酸塩OD錠20mgは水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、メマンチン塩酸塩錠20mg(水で服用)と生物学的に同等であることが確認された<sup>42)</sup>。

##### 2) 反復投与

アルツハイマー型認知症患者(10mg/日：11例、20mg/日：12例)に、メマンチン塩酸塩1日1回(朝食後)5mgから開始し、1週間ごとに5mgずつ漸増し10mg又は20mgを維持用量として24週間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与4週後ではほぼ定常状態に達しており、その時の血漿中濃度は10mg/日群で64.8～69.8ng/mL、20mg/日群で112.9～127.8ng/mLであった<sup>43)</sup>。

### 3) 生物学的同等性試験<sup>25)</sup>

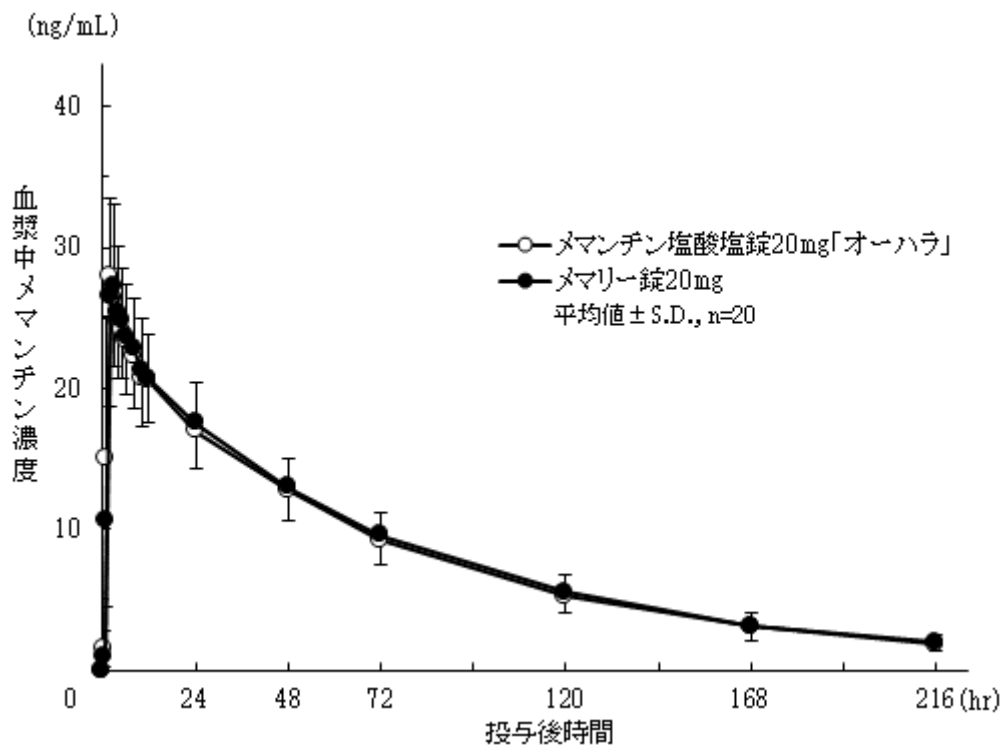
<メマンチン塩酸塩錠20mg「オーハラ」>

メマンチン塩酸塩錠20mg「オーハラ」とメマリー錠20mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(メマンチン塩酸塩として20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 $C_{max}$ )について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0→216</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」	20	1770±296	29.59±5.04	2.6±1.5	64.3±20.4
メマリー錠 20mg	20	1813±307	28.98±4.82	2.9±1.4	63.5±15.4

(平均値±S.D.)



血漿中濃度並びにAUC、 $C_{max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



<メマンチン塩酸塩OD錠20mg「オーハラ」>

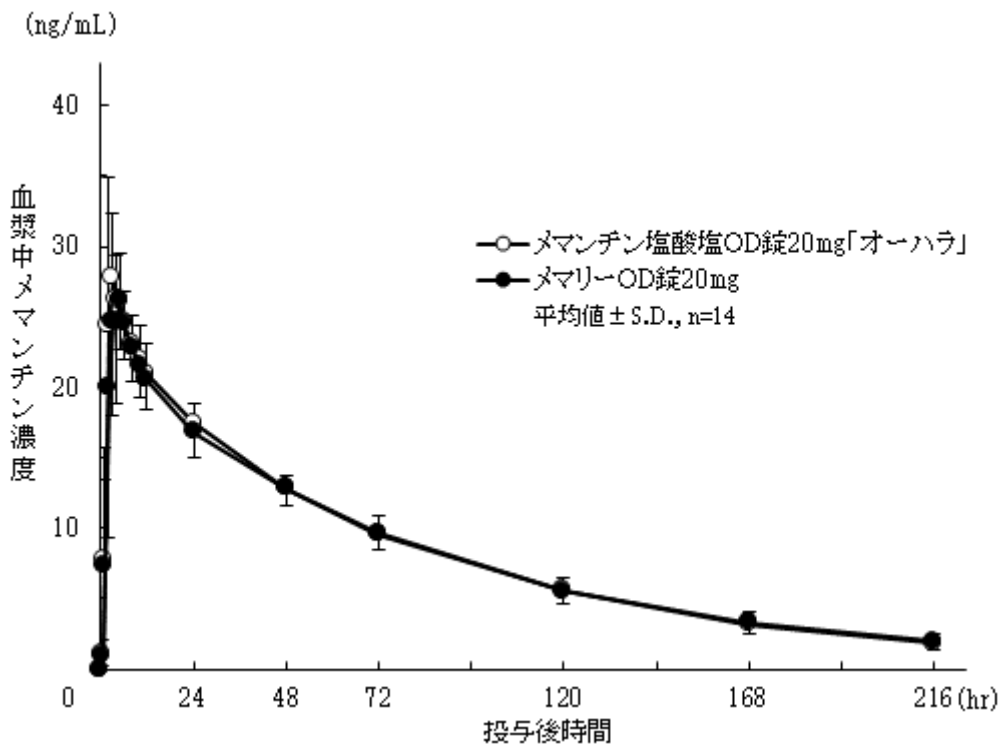
メマンチン塩酸塩OD錠20mg「オーハラ」とメモリーOD錠20mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(メマンチン塩酸塩として20mg)健康成人男子に絶食後、水なし及び水あり単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 $C_{max}$ )について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

①水なし投与

薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0→216</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「オーハラ」	14	1819±169	29.92±3.96	3.0±1.4	59.9±7.2
メモリーOD錠 20mg	14	1799±181	29.19±4.12	3.4±1.2	61.8±9.7

(平均値±S.D.)



血漿中メマンチン濃度の推移

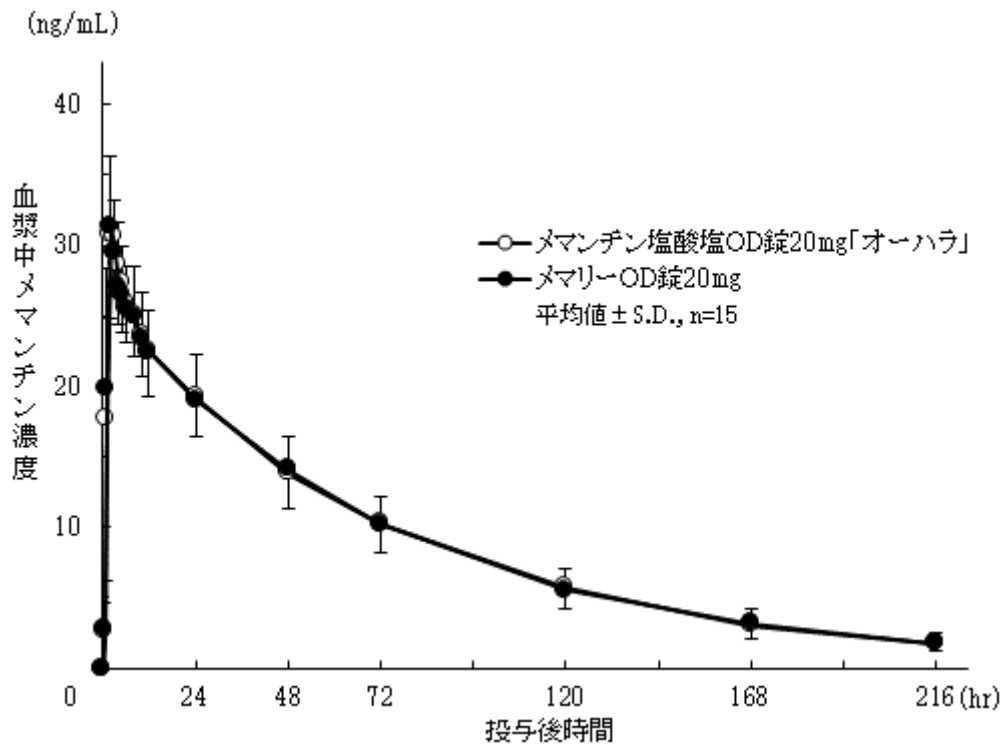
血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②水あり投与

薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0→216</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「オーハラ」	15	1940±326	32.98±3.91	2.4±0.7	55.6±10.1
メモリーOD錠 20mg	15	1930±321	32.04±4.64	2.1±0.5	56.7±8.0

(平均値±S.D.)



血漿中メマンチン濃度の推移

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

## 2) 併用薬の影響

- 健康成人 20 例にメマンチン塩酸塩を漸増法(メマンチン塩酸塩 5mg を 3 日間、続いて 10mg を 4 日間投与後、20mg を 14 日間)により 1 日 1 回経口投与した後、メマンチン塩酸塩 20mg とヒドロクロロチアジド(25mg)・トリアムテレン(50mg)配合剤を 7 日間併用したとき、ヒドロクロロチアジドの  $C_{max}$  及び AUC は単独投与時の約 80%に低下した<sup>44)</sup>(外国人データ)。  
[10.2 参照]
- 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数<sup>45, 46)</sup>

<メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」><sup>45)</sup>

健康成人男子単回投与

投与量	20mg (n=20)
Ke1 (/hr)	0.0123±0.0020

(平均値±S. D.)

<メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「オーハラ」><sup>46)</sup>

健康成人男子単回投与

投与量	20mg (n=14) [水なし]	20mg (n=15) [水あり]
Ke1 (/hr)	0.0123±0.0022	0.0118±0.0021

(平均値±S. D.)

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

#### 4. 吸収

該当資料なし

#### 5. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

動物実験(ウサギ)で胎児への移行が認められている。また、動物実験(ラット)で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5)妊婦」の項参照)

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6)授乳婦」の項参照)

##### (4) 髄液への移行性

###### 脳脊髄液への移行性

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩 1日1回(朝食後)5mg から開始し、1週間ごとに5mg ずつ漸増し10mg 又は20mg を維持用量として24週間反復経口投与したとき、脳脊髄液中濃度の血漿中濃度に対する比は10mg/日群で0.63、20mg/日群で0.72であった<sup>43)</sup>。

##### (5) その他の組織への移行性

###### 1) 涙液への移行性

健康成人男性にメマンチン塩酸塩を空腹時に単回経口投与した場合、涙液中への移行が認められた<sup>41)</sup>。

###### 2) ラット及びウサギにおける移行性

ラットに<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は主として消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓に分布した。

ラットにメマンチン塩酸塩を混餌投与したとき、脳内メマンチンのAUCは血漿中メマンチンのAUCの18倍以上高かった。

また、妊娠中のウサギに<sup>14</sup>C-標識体を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した。授乳期のラットに<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した<sup>47)</sup>。[9.5、9.6 参照]

##### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

高齢男性にメマンチン塩酸塩 20mg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間以内に未変化体が 34.1%、代謝物であるフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体が 2.2%尿中に排泄された<sup>48)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

メマンチン塩酸塩は、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種を発現した細胞を用いた検討で、ヒトの P450 で代謝されにくいことが示された。ヒト肝細胞において CYP1A2、2C9、2E1、3A4 及び 3A5 を誘導しなかった。臨床用量における血漿中濃度付近 ( $1 \mu\text{mol/L}$ ) で、ヒト肝ミクロソームにおける各 P450 活性、エポキシド加水分解酵素 (EH) 活性、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 活性、グルクロン酸転移酵素 (UGT) 活性及び硫酸転移酵素 (SULT) 活性を阻害しなかった<sup>49)</sup> (*in vitro*)。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩 5mg を 1 日 3 回経口投与し、定常状態に到達した 13 日目の初回投与時に <sup>14</sup>C-標識体 5mg を経口投与したところ、総放射能の尿中への累積排泄率は投与 20 日後までに  $83.2 \pm 11.7\%$  であり、糞中への累積排泄率は 7 日後までに  $0.54 \pm 0.41\%$  であった<sup>50)</sup> (外国人データ)。

また、炭酸水素ナトリウムを併用し、尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランス (CL/F) は単独投与時と比べて大きく低下したとの報告がある<sup>51)</sup> (外国人データ)。[9.1.2、10.2 参照]

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 腎機能障害患者での体内動態

メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤の  $t_{1/2}$  の延長と AUC の増大が認められている<sup>52)</sup>。[7.2、9.2 参照]

メマンチン塩酸塩 10mg 単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

腎機能 (C <sub>cr</sub> )	正常者 (C <sub>cr</sub> > 80)	軽度障害患者 (50 ≤ C <sub>cr</sub> ≤ 80)	中等度障害患者 (30 ≤ C <sub>cr</sub> < 50)	高度障害患者 (5 ≤ C <sub>cr</sub> < 30)
n	6	6	6	7
平均 C <sub>cr</sub> (推定値) (mL/min)	91.1	62.7	40.9	19.1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12.66 ± 2.14	17.25 ± 3.94	15.76 ± 3.70	15.83 ± 0.62
AUC (ng·hr/mL)	1,046 ± 82	1,640 ± 180	2,071 ± 531	2,437 ± 451
$t_{1/2}$ (hr)	61.2 ± 7.5	83.0 ± 17.0	100.1 ± 16.3	124.3 ± 21.0
CL/F (mL/min)	133.0 ± 9.6	85.3 ± 8.8	70.4 ± 17.0	58.6 ± 11.3
CL <sub>r</sub> (mL/min)	82.2 ± 19.8	62.1 ± 10.9	42.1 ± 9.0	28.5 ± 12.2

(平均値 ± S. D.)

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 投与開始初期においてめまい、傾眠が認められることがある。また、これらの症状により転倒等を伴うことがあるため、十分に注意すること。

8.2 通常、中等度及び高度アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力が低下することがある。また、本剤により、めまい、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 本剤投与により効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 てんかん又は痙攣の既往のある患者

発作を誘発又は悪化させることがある。

##### 9.1.2 尿 pH を上昇させる因子(尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染等)を有する患者

尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[10.2、16.5 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤は腎排泄型の薬剤であり、排泄が遅延する。[16.6.1 参照]

9.2.1 高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス値：30mL/min未満)のある患者

[7.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者

臨床試験では除外されている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で胎児への移行が認められている。また、動物実験(ラット)で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。[16.3.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない



(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。	本剤のNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体拮抗作用が、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。
ヒドロクロロチアジド [16.7 参照]	ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。	機序は不明である。
腎尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄される薬剤 シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は一部が尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄されるため、同じ輸送系を介する薬剤と競合する可能性がある。
尿アルカリ化を起こす薬剤 <sup>51)</sup> アセタゾラミド等 [9.1.2、16.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	尿のアルカリ化により、本剤の尿中排泄率が低下するため。
NMDA 受容体拮抗作用を有する薬剤 アマンタジン塩酸塩、 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 等	相互に作用を増強させるおそれがある。	両薬剤ともNMDA受容体拮抗作用を有するため。

8. 副作用

<p><b>11. 副作用</b></p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
---

(1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p>11.1.1 痙攣(0.3%)</p> <p>11.1.2 失神(頻度不明)、意識消失(頻度不明)</p> <p>11.1.3 精神症状 激越(0.2%)、攻撃性(0.1%)、妄想(0.1%)、幻覚(頻度不明)、錯乱(頻度不明)、せん妄(頻度不明)等があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明) AST、ALT、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。</p>
---

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)</p> <p>筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。</p> <p>11.1.6 完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈(頻度不明)</p>
--

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	顔面浮腫、眼瞼浮腫
精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安	歩行障害、不随意運動(振戦、チック、ジスキネジー等)、活動性低下、鎮静
腎臓		頻尿、尿失禁、尿潜血、BUN 上昇	
肝臓	肝機能異常		
消化器	便秘、食欲不振	消化管潰瘍、悪心、嘔吐、下痢、便失禁	
循環器	血圧上昇	血圧低下、上室性期外収縮	
その他	血糖値上昇、転倒、浮腫、体重減少、CK 上昇	貧血、倦怠感、発熱、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇	脱力感

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>メマンチン塩酸塩 400mg 服用患者において、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失等があらわれ、また、メマンチン塩酸塩 2,000mg 服用患者において、昏睡、複視及び激越があらわれ、それぞれ回復したとの報告がある(外国人における報告)。</p> <p>13.2 処置</p> <p>尿の酸性化により、僅かに排泄が促進したとの報告がある。</p>
---

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

##### 〈製剤共通〉

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

##### 〈OD錠〉

14.2.2 舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2.3 寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの高用量投与実験(メマンチン塩酸塩 100mg/kg 単回経口投与、25mg/kg/日以上 14日間反復経口投与、又は 100mg/kg/日 14日間混餌投与)において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められた。。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
メマンチン塩酸塩錠 10mg「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
メマンチン塩酸塩錠 20mg「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：メマンチン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

##### 〈OD 錠〉

- 20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。
- 20.2 製剤の特性上、吸湿により錠剤表面がざらつくところがある。
- 20.3 5mg 錠、10mg 錠は、それぞれ錠剤表面に使用色素による赤色、黄色の斑点がみられることがある。

### 5. 患者向け資材

- ・ 患者向医薬品ガイド：有り
- ・ くすりのしおり：有り
- ・ 患者用指導箋：有り  
「メマンチン塩酸塩錠「オーハラ」、メマンチン塩酸塩 OD 錠「オーハラ」を服用される患者様及びそのご家族様へ」（大原薬品工業株式会社ホームページ (<https://www.ohara-ch.co.jp>) に掲載)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メマリー錠 5mg、10mg、20mg、メマリーOD 錠 5mg、10mg、20mg、  
メマリードライシロップ 2%  
同 効 薬：ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

7. 国際誕生年月日

2002年 5月 15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	2020年 2月 17日	30200AMX00144000	2020年 6月 19日	2020年 6月 19日
メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	2020年 2月 17日	30200AMX00145000	2020年 6月 19日	2020年 6月 19日
メマンチン塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	2020年 2月 17日	30200AMX00146000	2020年 6月 19日	2020年 6月 19日
メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「オーハラ」	2020年 2月 17日	30200AMX00202000	2020年 6月 19日	2020年 6月 19日
メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「オーハラ」	2020年 2月 17日	30200AMX00203000	2020年 6月 19日	2020年 6月 19日
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「オーハラ」	2020年 2月 17日	30200AMX00204000	2020年 6月 19日	2020年 6月 19日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理シ ステムコード
メマンチン塩酸塩錠 5mg 「オーハラ」	128027201	1190018F1015	622802701
メマンチン塩酸塩錠 10mg 「オーハラ」	128028901	1190018F2011	622802801
メマンチン塩酸塩錠 20mg 「オーハラ」	128029601	1190018F3018	622802901
メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「オーハラ」	128030201	1190018F4014	622803001
メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「オーハラ」	128031901	1190018F5010	622803101
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「オーハラ」	128032601	1190018F6017	622803201

#### 14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験（錠 5mg）（2019 年）
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験（錠 10mg）（2019 年）
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験（錠 20mg）（2019 年）
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験（OD 錠 5mg）（2020 年）
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験（OD 錠 10mg）（2020 年）
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験（OD 錠 20mg）（2020 年）
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験（OD 錠 5mg）（2017 年）
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験（OD 錠 10mg）（2017 年）
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験（OD 錠 20mg）（2017 年）
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験（錠 5mg）（2021 年）
- 11) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験（錠 10mg）（2021 年）
- 12) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験（錠 20mg）（2021 年）
- 13) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験（OD 錠 5mg）（2021 年）
- 14) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験（OD 錠 10mg）（2021 年）
- 15) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験（OD 錠 20mg）（2021 年）
- 16) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験（錠 5mg）（2019 年）
- 17) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験（錠 10mg）（2019 年）
- 18) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験（錠 20mg）（2019 年）
- 19) 大原薬品工業株式会社 社内資料：分割後の安定性試験（錠 20mg）（2019 年）
- 20) 大原薬品工業株式会社 社内資料：分割後の安定性試験（OD 錠 20mg）（2019 年）
- 21) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験（錠 5mg）（2018 年）
- 22) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験（錠 10mg）（2018 年）
- 23) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験（OD 錠 5mg）（2019 年）
- 24) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験（OD 錠 10mg）（2019 年）
- 25) 田中孝典他：新薬と臨床. 2020 ; 69 : 638-656
- 26) 北村 伸他：老年精神医学雑誌. 2011 ; 22(4) : 453-463
- 27) 後期第Ⅱ相試験：用量設定試験（メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.19）
- 28) 中村 祐他：老年精神医学雑誌. 2011 ; 22(4) : 464-473
- 29) 第Ⅲ相試験（検証的試験）（メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.20.5）
- 30) Tariot PN, et al. : JAMA. 2004 ; 291(3) : 317-324
- 31) 第Ⅲ相試験：海外、中等度・高度 AD 検証的試験（メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.25）



- 32) 中村 祐他 : Geriat Med. 2016 ; 54(11) : 1147-1158
- 33) メマリー錠 : 2020年9月23日 再審査報告書
- 34) 薬理試験(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.2.6)
- 35) NMDA 受容体チャネル親和性の検討(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 36) Parsons CG, et al. : Neuropharmacology. 1993 ; 32(12) : 1337-1350
- 37) Frankiewicz T, et al. : Br J Pharmacol. 1996 ; 117(4) : 689-697
- 38) Nakamura S, et al. : Eur J Pharmacol. 2006 ; 548(1-3) : 115-122
- 39) Zajackowski W, et al. : Neuropharmacology. 1997 ; 36(7) : 961-971
- 40) Misztal M, et al. : Behav Pharmacol. 1995 ; 6 : 550-561
- 41) 健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 42) 大和田康子他 : 新薬と臨床. 2014 ; 63(3) : 374-378
- 43) アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.7)
- 44) メマンチン塩酸塩とヒドロクロロチアジド・トリウムテレン配合剤との薬物動態学的相互作用の検討(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.16)
- 45) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験(錠 20mg) (2019年)
- 46) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験(OD錠 20mg) (2019年)
- 47) ラットにおける <sup>14</sup>C-標識体を用いた排泄及び乳汁中への移行(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.4.6、2.6.4.9)
- 48) 臨床薬理試験 : 臨床薬理試験(日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験)(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 49) 臨床薬理試験 : ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.2~4)
- 50) 臨床薬理試験 : 海外、マスバランス試験(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 51) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46(6) : 541-546
- 52) 腎機能障害患者における薬物動態の検討(メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 53) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(錠 5mg) (2020年)
- 54) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(錠 10mg) (2020年)
- 55) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(錠 20mg) (2020年)
- 56) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(OD錠 5mg) (2019年)
- 57) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(OD錠 10mg) (2018年)
- 58) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(OD錠 20mg) (2018年)
- 59) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 経管通過性試験(錠 5mg) (2019年)
- 60) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 経管通過性試験(錠 10mg) (2019年)
- 61) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 経管通過性試験(錠 20mg) (2019年)

- 62) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(OD錠 5mg) (2019年)
- 63) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(OD錠 10mg) (2019年)
- 64) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験(OD錠 20mg) (2019年)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、メマンチン塩酸塩製剤としては海外で販売されている。

(2024年1月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)

##### (1) 粉砕<sup>53~58)</sup>

粉砕品を保存し、安定性試験(性状、純度試験(類縁物質)、溶出試験、定量)を行った。

メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」

試験条件	結果
25°C、60%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
総照射量 120 万 lx・hr(25°C、60%RH)(開放)	全て変化なし。

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>59~64)</sup>

試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に試料 1 錠を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに約 55°C の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤をコーティング破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様の操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察する。

[通過性試験]

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、ディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットし、チューブ(サイズ; 8 フレンチ)の通過性を観察する。

なお、8 フレンチのチューブを通過しない場合は、18 フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察する。

1) メマンチン塩酸塩錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」<sup>59~61)</sup>

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	10 分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8 フレンチ)を通過した。	適 1

2) メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg、10mg、20mg 「オーハラ」<sup>62~64)</sup>

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8フレンチ)を通過した。	適1

2. その他の関連資料

特になし

## 付表

薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく承認申請時に添付する資料  
別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	○	○ <sup>1)</sup>	○

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。

平成 26 年 11 月 25 日以後、承認申請時に適用される。